

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 décembre 2013 (05.12.2013)

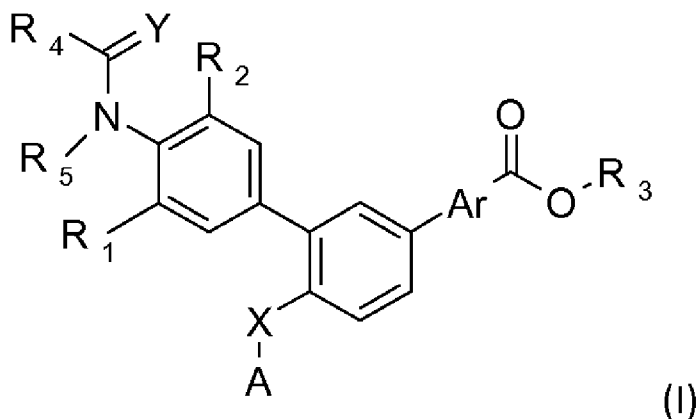
WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/178745 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/40 (2006.01) A61P 17/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/061185
- (22) Date de dépôt international :
30 mai 2013 (30.05.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1255113 1 juin 2012 (01.06.2012) FR
61/654,675 1 juin 2012 (01.06.2012) US
- (71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).
- (72) Inventeur : DUPRAT, Agnès; 400, Chemin de Gylloue, Lotissement les chênes liège, F-06250 Mougins (FR).
- (74) Mandataire : MARTIN-CHARBONNEAU, Virginie; Casalonga & Associés, 8 Avenue Percier, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : AQUEOUS-GEL-TYPE TOPICAL COMPOSITIONS IN THE FORM OF A HOMOGENOUS SUSPENSION OF AN ACTIVE PRINCIPLE OF THE CLASS OF RETINOIDS CONTAINING AT LEAST ONE HYDROPHOBIC SILICA

(54) Titre : COMPOSITIONS TOPIQUES DE TYPE GEL AQUEUX SOUS FORME DE SUSPENSION HOMOGENÈME D'UN PRINCIPE ACTIF DE LA CLASSE DES RÉTINOÏDES CONTENANT AU MOINS UNE SILICE HYDROPHOBE



(57) Abstract : The invention relates to aqueous-gel-type topical compositions in the form of a homogenous suspension of an active principle of the class of retinoids containing at least one hydrophobic silica, said active principle preferably having general formula (I), and more specifically 3"-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4"-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'"]-terphenyl-4-carboxylic acid. The invention also relates to the preparation mode thereof and to the use of same in the treatment of dermatological conditions.

(57) Abrégé : La présente invention

[Suite sur la page suivante]

WO 2013/178745 A1

porte sur des compositions topiques de type gel aqueux sous forme de suspension homogène d'un principe actif de la classe des ré-tinoïdes contenant au moins une silice hydrophobe, le principe actif répondant préférentiellement à la formule générale (I), et plus particulièrement à l'acide 3"-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4"-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1"]-terphenyl-4-carboxylique, sur leur mode de préparation et sur leur utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques.

Compositions topiques de type gel aqueux sous forme de suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes contenant au moins une silice hydrophobe.

La présente invention porte sur des compositions topiques de type gel aqueux sous forme de suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes contenant au moins une silice hydrophobe, sur leur mode de préparation et sur leur utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques.

Les rétinoïdes sont utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies dermatologiques et se révèlent notamment efficaces dans le traitement de dermatoses comme l'acné et le psoriasis. Cependant, l'application topique de rétinoïdes peut entraîner une irritation de la peau, une sécheresse et un érythème.

L'utilisation d'une forme galénique sous forme de gel aqueux dans laquelle le rétinoïde se trouverait sous forme dispersée semblait être une voie intéressante pour essayer de minimiser l'irritation grâce à une libération lente et prolongée du rétinoïde à partir de sa forme dispersée, ce qui aurait pu conduire à une pénétration cutanée progressive.

Toutefois, la réalisation de ce type de suspension homogène dans les conditions habituelles de formulation a présenté de nombreux inconvénients, lesquels n'ont pas permis d'obtenir la suspension homogène attendue.

Habituellement, les suspensions, c'est-à-dire les dispersions d'un solide insoluble et finement divisé dans un milieu liquide, se font à l'aide d'agents mouillants ou dispersants et/ou d'agents non solvant du principe actif. Ces agents permettent de disperser de façon homogène les particules de principe actif et de les maintenir en suspension dans la composition pharmaceutique.

Or, l'utilisation d'un de ces agents seul, ou d'un mélange d'agent mouillant et de non solvant du rétinoïde utilisé, n'a pas permis d'obtenir une suspension homogène, c'est-à-dire une bonne dispersion des particules de rétinoïde dans le milieu liquide. Cette mise en œuvre a plutôt conduit soit à une solubilisation partielle du rétinoïde, soit à la formation d'agglomérats, soit à une instabilité physique de la composition.

Il y avait donc un besoin de trouver un moyen technique de réaliser une telle suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux et d'en évaluer la stabilité physique, la pénétration, l'efficacité et la tolérance.

Il a été trouvé, de façon inattendue, que l'utilisation d'une silice hydrophobe permettait de résoudre ce problème et d'obtenir des suspensions homogènes d'un principe actif de la classe des rétinoïdes

dans un gel aqueux, présentant ainsi une bonne stabilité physique, une bonne stabilité chimique et une bonne tolérance cutanée.

La façon dont la silice hydrophobe est mise en œuvre au cours du procédé de préparation de ces suspensions homogènes est également particulière et déterminante pour l'obtention du résultat recherché. Le procédé de préparation de ces compositions constitue donc une partie de l'invention.

Cette invention, qui va maintenant être présentée ci-dessous, s'applique à tout principe actif de la classe des rétinoïdes, plus particulièrement à ceux décrits dans la demande WO 2006/0066978 et encore plus particulièrement à l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

10

Résumé de l'invention

Un premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant

- a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau

15

De manière avantageuse, la composition selon l'invention peut également comprendre au moins un agent conservateur.

20

Un second objet selon l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que décrite précédemment et comprenant les étapes suivantes :

- a) une première étape d'ajout de 20% à 80% en poids de la totalité de l'agent gélifiant dans la quantité totale d'eau,,
- b) une seconde étape de pré-mélange à l'état solide du principe actif de la classe des rétinoïdes avec au moins une silice hydrophobe,
- c) une troisième étape, à température ambiante et sous homogénéisation, d'ajout du pré-mélange obtenu à l'étape b) sur le gel liquide obtenu à l'étape a), et enfin
- d) une quatrième étape d'addition sous homogénéisation de la quantité restante d'agent gélifiant sur le milieu obtenu à l'étape c).

25

30

Lorsque la composition contient également un ou plusieurs agents conservateurs, ceux-ci sont avantageusement solubilisés dans l'eau avant l'étape a) d'ajout d'une partie de l'agent gélifiant.

Un troisième objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus pour son utilisation en tant que médicament.

35

Un quatrième objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus pour son utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation ou sur la prolifération cellulaire.

5

Un cinquième objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus pour son utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques telles que définies ci-dessus et choisies dans le groupe comprenant

- 1) les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;
- 2) les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 3) les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique et les différentes formes d'eczéma;
- 4) les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;
- 5) Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes , le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides,;
- 6) les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;
- 7) les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
- 8) les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,
- 9) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

10) les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo ;

11) les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le
5 carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tel que le lymphome T.

L'invention sera décrite plus en détail dans la description et les exemples qui suivent, ainsi que dans les figures annexées dans lesquelles :

10 Les Figures 1 et 7 montrent les résultats d'essais de dispersion directe de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans des non-solvants.

Les Figures 3, 8 et 9 montrent les résultats d'essais de dispersion directe de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans des agents mouillants.

15 Les Figures 2, 4 et 10 montrent l'aspect microscopique de compositions selon l'invention.

La Figure 5 illustre les profils de distribution dans les différents compartiments de la peau de gels selon l'invention par rapport à un gel de référence.

La Figure 6 illustre le profil de tolérance d'une composition selon l'invention par rapport à un gel de référence et à une composition comparative.

20

Description détaillée de l'invention

La demanderesse a ainsi découvert de façon surprenante que l'utilisation d'une quantité efficace de silice hydrophobe permettait d'obtenir une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un milieu liquide sous forme de gel aqueux en l'absence d'agents mouillants ou
25 dispersants.

Par gel aqueux, on entend une forme galénique semi-solide qui contient un agent gélifiant permettant de conférer une consistance à une solution ou une dispersion colloïdale hydrophile. Un gel peut contenir des particules en suspension.

Par suspension, on entend la dispersion d'un solide insoluble, ou quasiment insoluble, et finement
30 divisé (i.e. le principe actif de la classe des rétinoïdes) dans un milieu liquide ou semi-solide. C'est par conséquent un dispositif hétérogène constitué d'une phase continue externe liquide et d'une phase interne solide sous forme de particules.

Habituellement, les dispersions de principes actifs se font à l'aide d'agents mouillants, d'agents dispersants ou à l'aide d'agents non solvant du principe actif. Ces agents permettent habituellement

de disperser de façon homogène les particules de principe actif et de les maintenir en suspension dans la composition pharmaceutique.

Contrairement au résultat attendu par l'homme du métier, l'utilisation de ces agents, seuls ou en combinaison, n'a pas permis d'obtenir une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un milieu liquide sous forme de gel aqueux.

A titre d'illustration, l'utilisation du Marcol152 comme agent non solvant (lipophile) de l'acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique pris à titre d'exemple de principe actif de la classe des rétinoïdes n'a pas permis d'obtenir une suspension homogène dans le gel aqueux décrit en tableau 1.

10

Tableau 1:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''- <i>tert</i> -butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	Acide 3''- <i>tert</i> -butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	0,01
MARCOL 152	Mineral oil	0,20
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,10
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

Ainsi, dans cet exemple, la composition obtenue ne se présente pas sous forme d'une suspension homogène, mais présente plutôt des agglomérats de l'acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique ayant une taille comprise entre 10 et 30 µm. Ces agglomérats sont localisés à la surface des gouttes de non solvant (lipophile) tel qu'illustré sur la Figure 1.

De façon surprenante, l'ajout, dans la composition du tableau 1, d'Aerosil® R972 comme silice hydrophobe, a permis d'obtenir une dispersion homogène dans le gel aqueux décrit en tableau 2.

Tableau 2:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	0,01
Aérosil® R972	Colloïdal anhydrous silica	0,0025
MARCOL 152	Mineral oil	0,20
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,08
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,08
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

Dans ces conditions, la composition obtenue présente maintenant une taille de particules d'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique inférieure à celle obtenue précédemment, comprise entre 2 et 10 µm, et sous forme d'une suspension homogène tel qu'illustré sur la Figure 2.

De même, à titre d'illustration, l'utilisation de PLURONIC L44, comme agent mouillant ou dispersant, en association avec de la GLYCERINE et du ST-CYCLOMETHICONE-5, comme agent non solvant de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique pris à titre d'exemple de principe actif de la classe des rétinoïdes n'a pas permis d'obtenir une suspension homogène dans le gel aqueux décrit en tableau 3.

Tableau 3:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	0,01
PLURONIC L44	Poloxamer 124	0,10
GLYCERINE	Glycerin	1,00
ST-CYCLOMETHICONE-5	Cyclopentasiloxane	2,00
RONACARE ALLANTOINE	Allantoin	0,20
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	2,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

Ainsi, dans cet exemple, la composition obtenue ne se présente pas sous forme d'une suspension homogène, mais présente plutôt des agglomérats de l'acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique ayant une taille comprise entre 10 et 250 µm tel qu'illustré sur la Figure 3.

De façon surprenante, l'ajout dans la composition du tableau 1 d'Aérosil® R972, comme silice hydrophobe, à la place de la combinaison agent dispersant/agents non solvant, a permis d'obtenir une suspension homogène dans le gel aqueux décrit en tableau 4.

10 Tableau 4:

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''- <i>tert</i> -butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	Acide 3''- <i>tert</i> -butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique micronisé	0,008
Aérosil® R972	Colloidal anhydrous silica	0,002
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,06
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,06
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

Dans ces conditions, la composition obtenue présente maintenant une taille de particules d'acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique inférieure à celle obtenue précédemment, comprise entre 2 et 10 µm, et sous forme d'une suspension homogène tel qu'illustré sur la Figure 4.

Ainsi, un premier objet selon l'invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant :

- 20
- a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
 - b) au moins un agent gélifiant,
 - c) au moins une silice hydrophobe, et
 - d) de l'eau

Un mode particulier selon le premier objet de l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

- 5 a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
 b) au moins un non solvant lipophile du principe actif,
 c) au moins un agent gélifiant,
 d) au moins une silice hydrophobe, et
 e) de l'eau

Cette composition peut également comprendre au moins un agent conservateur.

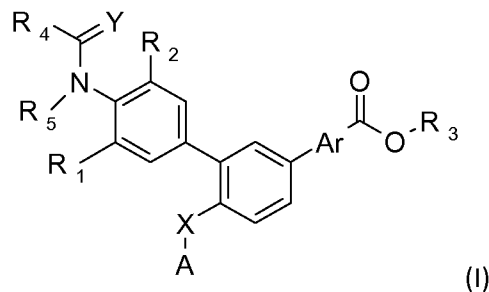
10

Principe actif de la classe des rétinoïdes

Par principe actif de la classe des rétinoïdes, on entend tout type de rétinoïde. A titre d'exemple de rétinoïde, on peut citer la Trétinoïne, aussi appelée acide rétinoïque, ou acide tout trans rétinoïque,
 15 l'Isotrétinoïne, aussi appelée acide 13-cis rétinoïque, l'Adapalène, le Tazarotène, le Rétinol, le Retinaldéhyde ou encore tout rétinoïde tel que décrit dans la demande WO 2006/0066978.

Parmi ces composés, on préfère utiliser ceux décrits dans la demande WO 2006/0066978 et représentés par la formule générale (I) suivante :

20

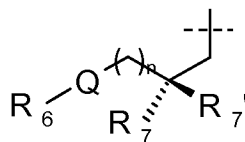


dans laquelle :

- 25 - R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical - CF_3 ;
 - R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
 - R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone et de
 30 préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un

groupement méthoxy, ou encore un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, contenant une fonction éther ;

- R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 5 - ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou
- 10 alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

- 15
- Q est un atome d'oxygène ou la liaison -NH- ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical -C(O)CH₃ ou -C(O)CH₂CH₃ ;
- 20
- R_7 et R_7' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R_7 et R_7' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
- n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

25 et les sels des composés de formule (I) lorsque R_3 représente un atome d'hydrogène ainsi que les isomères géométriques desdits composés de formule (I).

Parmi ces composés, on préfère utiliser l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans les compositions de la présente invention.

Dans les compositions de la présente invention, le principe actif de la classe des rétinoïdes est de préférence utilisé à des concentrations allant de 0.00001% à 5% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement de 0.005% à 1% en poids.

5 Agent non solvant lipophile

Dans l'invention, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs non solvants lipophiles du principe actif de la classe des rétinoïdes.

10 Le ou les solvants lipophiles peuvent être choisis parmi les huiles minérales liquides comme par exemple les produits Marcol 152 ou Primol 352, le perhydrosqualène par exemple vendu sous le nom de Cosbiol, les Cyclométhicones comme par exemple le ST Cyclométhicone 5, le Q7 79120 Silicone fluid 100 cst, les diméthicones comme par exemple le Fluide DC 225 10cst.

15 Le ou les non solvants lipophiles sont de préférence utilisés à des concentrations allant de 0.1% à 20% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement de 0.1% à 5%. En poids

Agent gélifiant

20 Par agent gélifiant, on entend un composé polymère apte à conférer à la composition la texture d'un gel.

Le ou les agents gélifiants peuvent être notamment choisis parmi les polymères d'origine végétale, les gommes, les pectines, la cellulose et ses dérivés, les polymères d'origine microbiologiques tel que la gomme xanthane, et les polymères gélifiants d'origine synthétique.

25 L'agent gélifiant est plus préférentiellement choisi dans la liste comprenant :

- les « Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymers » vendus sous le nom de Pemulen TR-1 ou Pemulen TR-2 par la société Lubrizol,
- les gélifiants de la famille des polyacrylamides comme le mélange Sodium acrylamide/ acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadécane / polysorbate 80 vendu sous le nom de Simulgel 30 600PHA par la société SEPPIC,
- le mélange polyacrylamide/isoparaffine C13-14/laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société SEPPIC,

- les carbomers vendus sous le nom d'Ultrez 20®, d'Ultrez 10®, de Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD2020NF®, de carbopol 981 ou encore carbopol 980 par la Société Lubrizol,
- les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le Xantural180® vendu par la société Kelco, la gellan gum vendu sous le nom de Kelcogel par la société Kelco, la gomme guar, la cellulose et ses dérivés tel que la microcristalline cellulose et carboxymethyl cellulose de sodium vendue sous le nom d'Avicel CL-611 par la société FMC Biopolymer, l'hydroxypropylmethylcellulose en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4M premium par la société Dow Chemical ou l'hydroxyéthylcellulose, en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® par la société Ashland, la sodium carboxymethylcellulose en particulier la Blanose cellulose gum 7F vendu par la société Ashland,
- la famille des aluminium magnésium silicates tel que le Veegum K vendu par la société Vanderbilt,
- la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décyclique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)),
- la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges,
- la famille des carraghénanes en particulier réparties sous quatre grandes familles : κ , λ , β , ω tel que les Viscarin® et les Gelcarin® commercialisés par la société IMCD.

De façon préférentielle, un gélifiant de type polyacrylamide sera utilisé. Parmi les gélifiants de ce type, le Simulgel 600 PHA®, le Sepigel 305 ou encore les Pemulen TR1 et TR2, connus pour leurs propriétés épaississantes et stabilisantes, seront préférés.

Le ou les gélifiants entrant dans la composition selon l'invention sont de préférence utilisés à des concentrations allant de 0,005% à 5% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement, allant de 1% à 4% en poids ;.

30 Agent conservateur

Par agent conservateur, on entend toute substance capable de s'opposer aux altérations d'origine chimique ou microbiologique d'un produit.

Dans l'invention, les compositions peuvent comprendre un ou plusieurs agents conservateurs, tels le méthyl parabène, le propyl parabène, le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, le sorbate de potassium, l'acide benzoïque, le 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol ou Bronopol, la chlorhexidine, le chlorocrésol et ses dérivés, le sodium benzoate, l'alcool éthylique et la diazolidinylurée. Ces conservateurs peuvent être utilisés seul ou en association afin de protéger efficacement les formules contre toute contamination bactérienne.

Ils sont utilisés à des concentrations préférentielles allant de 0.01% à 5% en poids par rapport au poids total de la composition et plus préférentiellement de 0.01 à 2% en poids.

10 Silice hydrophobe

La composition contient une ou plusieurs silices hydrophobes. La quantité de silice(s) hydrophobe(s) est de préférence comprise entre 0,0001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition et plus préférentiellement, entre 0,0001% et 1% en poids. Les silices hydrophobes utilisées dans la composition de l'invention sont de préférence amorphes et d'origine pyrogénée. Elles se présentent de préférence sous forme pulvérulente.

Avantageusement selon la présente invention, la silice hydrophobe a une surface spécifique (mesurée par la méthode BET) supérieure ou égale à 100 m²/g, de manière encore plus avantageuse supérieure ou égale à 150 m²/g, de manière encore plus avantageuse supérieure ou égale à 190 m²/g, de manière encore plus avantageuse supérieure ou égale à 220 m²/g, et encore plus avantageusement supérieure ou égale à 250 m²/g. La silice hydrophobe selon la présente invention a avantageusement un revêtement à base d'hydrocarbure ou de silicone. De préférence, la silice hydrophobe est revêtue d'un revêtement à base de silicone, par exemple d'organosiloxane, de polysiloxane, ou d'huile de silicone. A titre d'exemple, des silices telles que les silices triméthylsiloxylée, diméthylsiloxylée, octylsiloxylée et les silices revêtues d'huile de silicone peuvent être utilisées.

Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, la silice hydrophobe a une surface spécifique (mesurée par la méthode BET) de 110 à 330 m²/g, avantageusement de 110 à 260 m²/g, avantageusement de 115 à 220 m²/g, avantageusement de 115 à 190 m²/g, avantageusement de 115 à 150 m²/g, encore avantageusement de 115 à 140 m²/g, encore avantageusement d'environ 130 m²/g, et une grosseur moyenne de particules primaires inférieure à 30 nm, avantageusement entre 5 et 20 nm.

La silice hydrophobe est choisie dans la liste comprenant les silices Aérosil® R972, R974, R104, R106, R202, R805, R812, R812S, R816, R7200, R8200, R9200 et R711 vendues par Evonik et telles que décrites dans le tableau 5 ci-dessous, les silices pyrogéniques hydrophobes HDK 13L et H2000 vendues par Wacker et les mélanges de ces différentes silices.

5

Tableau 5: Silices hydrophobes

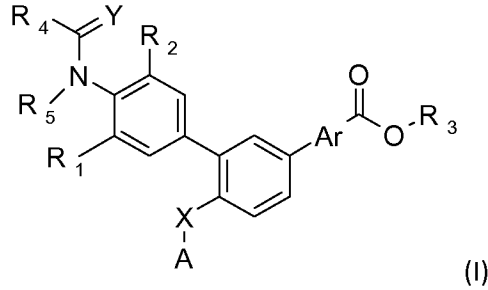
Grades d'AEROSIL®	BET surface spécifique [m ² /g]	pH	Teneur en carbone [% en poids]
AEROSIL® R972	110 ± 20	3.6-5.5	0.6-1.2
AEROSIL® R974	170 ± 20	3.7-4.7	0.7-1.3
AEROSIL® R104	150 ± 25	≥ 4.0	1.0-2.0
AEROSIL® R106	250 ± 30	≥ 3.7	1.5-3.0
AEROSIL® R202	100 ± 20	4.0-6.0	3.5-5.0
AEROSIL® R805	150 ± 25	3.5-5.5	4.5-6.5
AEROSIL® R812	260 ± 30	5.5-7.5	2.0-3.0
AEROSIL® R812S	220 ± 25	5.5-7.5	3.0-4.0
AEROSIL® R816	190 ± 20	4.0-5.5	0.9-1.8
AEROSIL® R7200	150 ± 25	4.0-6.0	4.5-6.5
AEROSIL® R8200	160 ± 25	≥ 5.0	2.0-4.0
AEROSIL® R9200	170 ± 20	3.4-5.0	0.7-1.3
AEROSIL® R711	150 ± 25	4.0-6.0	4.5-6.5

En particulier, la silice préférée est une silice Aérosil® R972 produite par EVONIK. Pour le type
 10 Aérosil® R972, il sera préféré un grade Pharma qui est une silice colloïdale hydrophobe (INCI : Silica Dimethyl Silylate) d'une grande pureté, amorphe, anhydre, pour une utilisation comme excipient dans les produits pharmaceutiques (grade testé selon la Pharmacopée Européenne et selon la monographie de l'USP / NF).

L'Aérosil® R972 est une silice hydrophobe obtenue après traitement d'une silice hydrophile avec du
 15 DDS (Dimethyl Dichloro Silane).

Selon un mode particulier, le premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

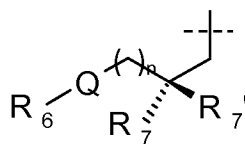
a) un principe actif de la classe des rétinoïdes représenté par la formule générale(I)



5

dans laquelle :

- R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical -CF₃ ;
- R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy, ou encore un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, contenant une fonction éther ;
- R₄ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



25

dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison –NH- ;
 - R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical –C(O)CH₃ ou –C(O)CH₂CH₃ ;
- 5
- R₇ et R₇' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R₇' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
 - n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;
- 10
- et les sels des composés de formule (I) lorsque R₃ représente un atome d'hydrogène ainsi que les isomères géométriques desdits composés de formule (I),
- b) au moins un agent gélifiant,
 - c) au moins une silice hydrophobe, et
 - d) de l'eau

15

Selon un mode particulier, le premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

- a) l'acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique,
- 20
- b) au moins un agent gélifiant,
 - c) au moins une silice hydrophobe, et
 - d) de l'eau

25

Selon un mode particulier, le premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

- a) de 0.00001% à 5% d'un principe actif de la classe des rétinoïdes,
 - b) de 0,005% à 5 % d'au moins un agent gélifiant,
 - c) de 0,0001% et 5% d'au moins une silice hydrophobe, et
- 30
- d) de l'eau en quantité suffisante pour atteindre 100% du poids total de la composition.

Cette composition peut également comprendre de 0.01% à 5% d'au moins un agent conservateur.

Selon un mode plus particulier, le premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

- 35
- a) de 0.0001% à 5% d'un principe actif de la classe des rétinoïdes,

- b) de 0,1% à 20% d'au moins un non solvant lipophile du principe actif,
- c) de 0,005% à 5 % d'au moins un agent gélifiant,
- d) de 0,0001% et 5% d'au moins une silice hydrophobe, et
- e) de l'eau en quantité suffisante pour atteindre 100% du poids total de la composition.

5 Cette composition peut également comprendre de 0.01% à 5% d'au moins un agent conservateur.

Selon un mode encore plus particulier, le premier objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant :

- a) de 0.00001% à 5% d'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-
10 terphenyl-4-carboxylique,
- b) de 0,005% à 5 % d'au moins un agent gélifiant,
- c) de 0,0001% et 5% d'au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau en quantité suffisante pour atteindre 100% du poids total de la composition.

15 Cette composition peut également comprendre de 0.01% à 5% d'au moins un agent conservateur.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres excipients comme par exemple :

Des agents humectant

20 Les agents humectant sont choisis de préférence dans la liste comprenant la glycérine, le pentylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol, la diglycérine, le sorbitol et leurs mélanges. Leur quantité est comprise entre 1% et 40% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement entre 1% et 10%.

25 Des agents chélatant

Les agents chélatant sont choisis de préférence dans la liste comprenant l'EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) et ses dérivés ou sels, la dihydroglycérine, les acides citriques et
30 tartriques, la gluconolactone et leurs mélanges.

Des antioxydants

Les antioxydants sont choisis de préférence dans la liste comprenant la vitamine E et ses dérivés,
5 comme le DL alpha Tocophérol ou l'acétate de tocophérol, la vitamine C et ses dérivés, comme le
Palmitate d'Ascorbyl, le Butylhydroxy toluène (Nipanox BHT) et leurs mélanges.

Des agents apaisants et/ou anti-irritants

Les agents apaisants et/ou anti-irritants sont choisis de préférence dans la liste comprenant le PPG-
10 12/SMDI copolymère (ou Polyolprepolymer-2), l'acide glycyrrhétinique ou ses dérivés comme par
exemple l'Enoxolone, l'acide hyaluronique et ses sels comme par exemple le hyaluronate de sodium
vendu sous le nom commercial de HYAL. NA PWD PH 15-51-45, l'allantoïne et leurs mélanges.

Les compositions selon l'invention présentent une bonne stabilité physique et une bonne stabilité
15 chimique au cours du temps.

Une bonne stabilité physique correspond à un maintien de l'homogénéité de la phase dispersée au
cours du temps (pas de sédimentation des particules, pas d'agglomérats, pas de dissolution des
particules) ainsi qu'une bonne stabilité de l'aspect macroscopique et de la viscosité du produit au
cours du temps.

20 Les limites fixées pour une bonne stabilité chimique du principe actif au cours du temps
correspondent à un titre en principe actif compris entre 95 et 105% (le titre de l'actif est exprimé
en % relatif par rapport au % initial effectué à T0).

Un second objet selon l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition
25 pharmaceutique telle que décrite précédemment et comprenant les étapes suivantes :

- a) une première étape d'ajout de 20% à 80% en poids de la totalité de l'agent gélifiant dans la
quantité totale d'eau,
- b) une seconde étape de pré-mélange à l'état solide du principe actif de la classe des rétinoïdes
avec au moins une silice hydrophobe,
- 30 c) une troisième étape, à température ambiante et sous homogénéisation, d'ajout du pré-
mélange obtenu à l'étape b) au gel liquide obtenu à l'étape a), et enfin
- d) une quatrième étape d'addition sous homogénéisation de la quantité restante d'agent
gélifiant sur le milieu obtenu à l'étape c).

La première étape a) du procédé consiste à préparer un gel liquide en ajoutant à la totalité de l'eau purifiée entre 20% et 80% en poids de la totalité de l'agent gélifiant et préférentiellement entre 20% et 50% de façon à obtenir un gel liquide.

Lorsque la composition contient des agents conservateurs, ceux-ci sont solubilisés dans l'eau avant ajout du ou des agents gélifiants.

Dans la seconde étape b) du procédé, le principe actif de la classe des rétinoïdes est mélangé à l'état solide avec au moins une silice hydrophobe telle que décrite précédemment.

Optionnellement, le mélange solide obtenu peut être dispersé dans au moins un non solvant lipophile du principe actif de la classe des rétinoïdes.

Parmi les rétinoïdes mis en œuvre à cette étape, on préférera utiliser ceux répondant à la formule générale (I) et préférentiellement l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

Au cours de la troisième étape c), le mélange obtenu à l'étape b) est ajouté à température ambiante et sous homogénéisation au gel liquide obtenu à l'étape a).

Enfin, dans la dernière étape d), la quantité restante d'agent gélifiant est additionnée au milieu obtenu à l'étape c) afin d'obtenir une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un milieu liquide sous forme de gel aqueux.

Un mode particulier du second objet selon l'invention concerne donc un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que décrite précédemment et comprenant les étapes suivantes :

- a) une première étape d'ajout de 20% à 80% en poids de la totalité de l'agent gélifiant dans la quantité totale d'eau,,
- b) une seconde étape de pré-mélange à l'état solide du principe actif de la classe des rétinoïdes avec au moins une silice hydrophobe, suivie d'une dispersion du mélange solide obtenu dans au moins un non solvant lipophile du principe actif de la classe des rétinoïdes,
- c) une troisième étape, à température ambiante et sous homogénéisation, d'ajout du pré-mélange obtenu à l'étape b) au gel liquide obtenu à l'étape a), et enfin
- d) une quatrième étape d'addition sous homogénéisation de la quantité restante d'agent gélifiant sur le milieu obtenu à l'étape c).

Ainsi, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préparées à partir d'un mélange du principe actif de la classe des rétinoïdes, de préférence sous forme micronisée, avec au moins une silice hydrophobe. Ce pré-mélange est ensuite, soit dispersé dans au moins un non solvant lipophile du principe actif de la classe des rétinoïdes pour obtenir une suspension homogène qui est ensuite
5 ajoutée dans un gel aqueux, soit ce pré-mélange est ajouté directement dans un gel aqueux.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont conçues pour leur utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation ou sur la prolifération cellulaire.

10 Ces compositions contiennent un principe actif de la classe des rétinoïdes.

Les rétinoïdes sont des ligands modulateurs des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RARs). Les composés ayant une activité de type rétinoïde sont décrits dans la littérature comme ayant des activités dans les processus de prolifération et différenciation cellulaire. Ces propriétés confèrent à cette classe de composés, un fort potentiel dans le traitement ou la prévention de nombreuses
15 pathologies, et plus particulièrement en dermatologie et dans le traitement des cancers.

Beaucoup d'effets biologiques des rétinoïdes sont dues à une modulation des RARs. Les rétinoïdes trouvent dans le cytosol des récepteurs protéiques spécifiques comme la *cellular retinoic acid-binding protein* (CRABP) et la *cellular retinol-binding protein* (CRBP). Ces deux protéines sont caractérisées par une spécificité et une affinité élevées pour leur ligand respectif, l'acide rétinoïque
20 et le rétinol. Elles sont présentes dans un grand nombre de types cellulaires sans qu'existe de spécificité tissulaire. La CRBP et la CRABP joueraient un rôle important dans les effets cellulaires des rétinoïdes : il existe en particulier une corrélation entre leur présence et les tissus où les rétinoïdes exercent des effets biologiques. Au niveau cutané, le taux de CRABP est supérieur dans l'épiderme par rapport au derme, ce qui pourrait expliquer les importants effets épidermiques de l'acide
25 rétinoïque.

L'acide rétinoïque se lie d'abord à la CRABP dans le cytosol. Le complexe CRABP- acide rétinoïque est transporté (pendant les seize premières heures *in vitro*) dans le noyau où l'acide rétinoïque est libéré. Il se fixe alors sur un autre récepteur protéique hautement spécifique, le récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RAR), dont il existe au moins trois types (α , β et γ). La modulation de l'expression
30 génomique se fait, au niveau de la peau, après complexation pour former un hétérodimère RAR-RXR (*retinoid X receptor*). Au niveau cutané, le RAR γ forme 90% des RAR épidermiques, tandis que le RXR- α est prédominant.

Il y avait donc un besoin technique que les compositions selon l'invention permettent, après leur application topique, d'une part une libération du principe actif de la classe des rétinoïdes sous forme dispersée et d'autre part une pénétration ciblée dans la couche épidermique où se trouvent localisés les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RARs).

5 De façon surprenante, il a été montré que les compositions de l'invention sous forme de suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux pénètrent de façon ciblée dans l'épiderme tout en minimisant la pénétration dans le derme et par voie systémique, ce qui permet également de diminuer tout risque d'effets secondaires par voie systémique.

10 Cette pénétration ciblée est illustrée, à titre d'exemple, sur la Figure 5 (voir exemple 10) pour deux compositions sous forme de suspension de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans un gel aqueux.

Ainsi, dans les conditions utilisées et telles que décrites à l'exemple 10, le pourcentage d'acide rétinoïque ayant pénétré dans l'épiderme et le derme seize heures après application topique d'une
15 composition selon l'invention représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la dose appliquée, et de préférence entre 0,2% et 0,4% en poids de la dose appliquée.

L'invention porte donc également sur une composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant
20 une quantité efficace de silice hydrophobe, composition dans laquelle la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et le derme 16 heures après application topique représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la dose appliquée, et de préférence 0,2% et 0,4% en poids de la quantité appliquée.

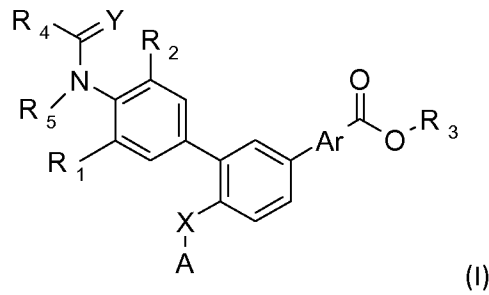
25 Un autre aspect de l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

- a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau

30 dans laquelle la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et le derme 16 heures après application topique représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la quantité appliquée et préférentiellement entre 0,2% et 0,4% en poids de la quantité appliquée.

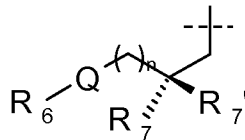
De préférence, l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

35 a) un principe actif de la classe des rétinoïdes représenté par la formule générale(I)



dans laquelle :

- 5 - R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical -CF₃ ;
- R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy, ou encore un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, contenant une fonction éther ;
- 10 - R₄ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 15 - ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou
- 20 alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

25

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison -NH- ;

- R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical $-C(O)CH_3$ ou $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 et R_7' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R_7 et R_7' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
- n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

et les sels des composés de formule (I) lorsque R_3 représente un atome d'hydrogène ainsi que les isomères géométriques desdits composés de formule (I),

- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau

dans laquelle la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et le derme 16 heures après application topique représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la quantité appliquée et préférentiellement entre 0,2% et 0,4% en poids de la quantité appliquée.

De façon encore plus préférée, l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

- a) l'acide $3''$ -*tert*-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique,
- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau

dans laquelle la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et le derme 16 heures après application topique représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la quantité appliquée et préférentiellement entre 0,2% et 0,4% en poids de la quantité appliquée.

Comparativement à un gel de référence dans lequel le rétinoïde est solubilisé, les compositions selon l'invention libèrent un pourcentage de rétinoïde environ 3 à 4 fois plus faible à dose appliquée équivalente. Cette pénétration du principe actif de la classe des rétinoïdes en plus faible quantité au niveau de l'épiderme et du derme à partir des compositions sous forme de suspension selon l'invention présente l'avantage de minimiser l'effet irritant de cette classe de composés.

Cet effet moins irritant des compositions selon l'invention se traduit par une meilleure tolérance. L'amélioration de cette tolérance apportée par une composition selon l'invention, c'est-à-dire par une composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la

classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une quantité efficace de silice hydrophobe, est illustrée, à titre d'exemple, sur la Figure 6 (voir exemple 11).

5 L'irritation observée pour une composition sous forme de suspension de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans un gel aqueux telle que décrite à l'exemple 1 est comparée avec celle d'une formulation commerciale de Zorac® gel contenant du Tazarotène et avec celle d'un gel de référence contenant de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique solubilisé .

10 Ainsi, dans les conditions du test telles que décrites à l'exemple 11, une composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une quantité efficace de silice hydrophobe présente une meilleure tolérance comparativement au gel commercial Zorac® ou comparativement à un gel dans lequel le principe actif de la classe des rétinoïdes est solubilisé. L'appréciation de la tolérance est mesurée en utilisant l'index quotidien d'irritation, l'index hebdomadaire d'irritation ou encore l'index cumulé d'irritation.

15 Ainsi, selon un autre aspect, l'invention porte sur une composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une quantité efficace de silice hydrophobe, composition pour laquelle l'index cumulé d'irritation est inférieur à 1,5 et préférentiellement inférieur à 0,5.

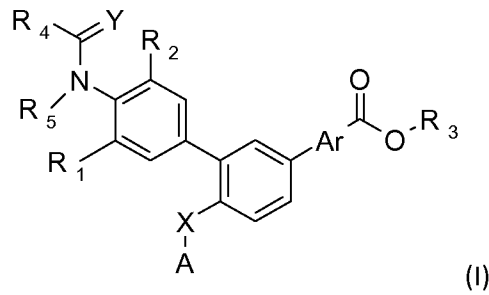
20 Un autre aspect de l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

- a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- 25 d) de l'eau,

composition pour laquelle l'index cumulé d'irritation est inférieur à 1,5 et préférentiellement inférieur à 0,5.

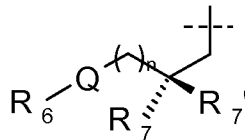
De préférence, l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

- 30 a) un principe actif de la classe des rétinoïdes représenté par la formule générale(I)



dans laquelle :

- 5 - R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical -CF₃ ;
- R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy, ou encore un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, contenant une fonction éther ;
- 10 - R₄ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 15 - ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou
- 20 alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



dans laquelle,

25

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison -NH- ;

- R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical $-C(O)CH_3$ ou $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 et R_7' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R_7 et R_7' ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
- n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

et les sels des composés de formule (I) lorsque R_3 représente un atome d'hydrogène ainsi que les isomères géométriques desdits composés de formule (I),

- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau,

composition pour laquelle l'index cumulé d'irritation est inférieur à 1,5 et préférentiellement inférieur à 0,5.

15

De façon encore plus préférée, l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant :

- a) l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique,
- b) au moins un agent gélifiant,
- c) au moins une silice hydrophobe, et
- d) de l'eau,

20

composition pour laquelle l'index cumulé d'irritation est inférieur à 1,5 et préférentiellement inférieur à 0,5.

25 Les compositions selon l'invention présentent d'excellentes propriétés de stabilité chimique et de stabilité physique.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

A moins qu'il n'en soit précisé autrement, les pourcentages indiqués dans les exemples suivants sont des pourcentages en poids par rapport au poids total de la composition concernée.

EXEMPLES :**1 - Essais de dispersion de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique à l'aide de "non-solvant" :**

5

Le but de ces essais est d'obtenir des formulations dans lesquelles le principe actif de la classe des rétinoïdes est dispersé de façon homogène dans un "non-solvant" (i.e. pas d'agglomérats ou d'amas, taille régulière de la dispersion) et qui présentent une bonne stabilité physique (i.e. le principe actif reste sous sa forme dispersée et ne se solubilise pas dans le temps).

10 Pour ces essais, l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique est utilisé à titre d'exemple de principe actif de la classe des rétinoïdes.

Ce rétinoïde est pré-mélangé sous forme solide avec chacun des non solvants listés dans le tableau 6 ci-dessous, et ce pré-mélange est additionné à un gel aqueux de faible viscosité dans le but de permettre une mise en œuvre aisée du principe actif et d'obtenir un bon maintien en suspension de celui-ci (pas de sédimentation, ni d'agglomérat). Le gel aqueux utilisé est à base de Simulgel 600.

15 Toutefois, tous les essais réalisés en utilisant un « non-solvant » du principe actif de la classe des rétinoïdes n'ont pas permis d'obtenir une suspension homogène comme résumé dans le tableau 6 ci-dessous.

20 Tableau 6 : Essais avec des « non-solvants » de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

NON-SOLVANTS	Type de non-solvant	RESULTATS
EAU PURIFIEE	Hydrophiles	Résultat non satisfaisant (obtention de 2 phases distinctes)
GLYCERINE		
ISOPROPYL MYRISTATE	Lipophiles	La dispersion est très hétérogène. Les particules d'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique sont rassemblées dans des grosses gouttelettes d'huile qu'il n'est pas possible de réduire.
COSBIOL		
ST- CYCLOMETHICONE 5-NF		
MARCOL 152		
PRIMOL 352		

1-a) Formule avec la Glycérine

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,10
GLYCERINE	Glycerin	10,00
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	Cyclopentasiloxane	2,00
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	2,10
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 7)	Dispersion hétérogène

5 1-b) Formule avec Marcol 152

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique (micronisé)	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid (micronised)	0,01
MARCOL 152	Mineral oil	0,20
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,10
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,00

EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00
--------------	----------------	------------

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 1)	Dispersion hétérogène

Ces essais de dispersion directe de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dans des non-solvants ne permettent pas d'obtenir une bonne dispersion des particules solides du principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux.

2 - Essais de dispersion de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique avec des agents mouillants :

10 Pour ces essais, l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique, utilisé à titre d'exemple de principe actif de la classe des rétinoïdes, est pré-mélangé sous forme solide avec des agents mouillant, seuls ou en association avec des non-solvants :

Agents mouillant	Résultats
Glycerine/Propylene Glycol	Mauvaise dispersion de l'actif et solubilisation partielle.
Polysorbate 60	Solubilisation de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique
Pluronic/Glycerine/Cyclomethicone	Très mauvaise dispersion de l'actif. Présence de nombreux agrégats

2-a) Formule avec Glycérine/ Propylène Glycol

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,10
GLYCERINE	Glycerin	4,00
PROPYLENE GLYCOL	Propylene Glycol	2,00
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	4,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

CARACTERISATION À T0	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 8)	Taille des particules hétérogène 15µm < Ø < 100µm

5 2-b) Formule avec Polysorbate 60

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,01
TWEEN 60	Polysorbate 60	0,09
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,10
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,00

EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00
--------------	----------------	------------

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 9)	Très peu de cristaux de principe actif (principe actif solubilisé) Présence de quelques agglomérats

2-c) Formule avec Pluronic/Glycérine/Cyclomethicone

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,01
PLURONIC L 44	Poloxamer 124	0,10
GLYCERINE	Glycerin	1,00
ST-CYCLOMETHICONE5-NF	Cyclopentasiloxane	2,00
RONACARE ALLANTOINE	Allantoin	0,20
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	2,00
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.00

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 3)	Présence de particules et d'agglomérats. 10µm < Ø < 250µm Dispersion très hétérogène

- 5 Ces essais montrent que les agents mouillants évalués :
- soit ne permettent pas d'obtenir une bonne dispersion des particules,

- soit solubilisent partiellement l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.

3 - Exemples de formulations:

5

Dans les exemples suivants, les formules réalisées sont caractérisées à T0 à l'aide du matériel et des méthodes décrits ci-dessous. La stabilité physique et la stabilité chimique des formulations sont réalisées après conservation à température ambiante (TA) et à +40°C après T0+1Mois et/ou T0+2Mois et/ou T0+3Mois et/ou T0+6Mois. L'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique est utilisé à titre d'exemple de principe actif de la classe des rétinoïdes.

10

- Dosage chimique de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique:

15

-Matériel: HPLC

-Expression des résultats: le titre de l'actif est exprimé en % relatif par rapport au % initial effectué à T0. Les limites fixées pour une bonne stabilité chimique sont 95%-105%.

-Observation macroscopique:

20

- L'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits à T0 et après stabilité.

-Observation microscopique:

25

- L'observation microscopique permet d'évaluer la bonne dispersion (homogénéité) de l'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique dès T0 ainsi que la bonne stabilité physique au cours du temps (maintien de l'homogénéité de la dispersion)

-Matériel: Microscope AXIO ZEISS

30

-pH:

-Matériel: pH mètre METTLER TOLEDO Seven Multi

-Méthode : Mesures effectuées à température ambiante après stabilisation 24h dans une enceinte à 25°C de tous les échantillons.

35

-Viscosité:

-La mesure de la viscosité permet d'évaluer la consistance des formules réalisées.

-Matériel: Brookfield RV DVII + Pro

-Méthode: Mesures effectuées à température ambiante après stabilisation 24h dans une enceinte à 25°C de tous les échantillons. La valeur est lue après 1 minute. Le choix du mobile et de la vitesse seront décrits dans chaque exemple de composition. Les valeurs obtenues sont exprimées en centipoises (Cps)

-Centrifugation:

-La centrifugation permet d'évaluer la résistance des formules à une contrainte mécanique.

-Matériel: Galaxy 14D VWR

-Méthode: 30 minutes à 5000 rpm

3-a) Exemple 1.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique (micronisé)	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid (micronized)	0,008
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,002
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,060
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,060
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 4)	Présence de particules. 2µm < Ø < 10µm

3-b) Exemple 2.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0100
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0025
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,100
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE	Présence de particules. 2µm < Ø < 10µm

SUIVI DE STABILITE		1Mois	2Mois	3Mois	9Mois	
Stabilité chimique	Dosage % initial	TA	100,90	101,80	99,90	96.8
		40°C	102,40	NR*	100 30	NR*

* NR = Non réalisé

- 5 Cet exemple montre que la composition décrite est stable chimiquement au moins 3 mois à température ambiante et 40°C et 9 mois à température ambiante.

3-c) Exemple 3.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0100
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0025
MARCOL 152	Mineral oil	0,200
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,080
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,080
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À T0	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 2)	Présence de particules. 2µm < Ø < 10µm

3-d) Exemple 4.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0500
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0125
MARCOL 152	Mineral oil	0,200
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,080
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,080
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane /	3,000

	Polysorbate 80	
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À T0	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE (voir Figure 10)	Présence de particules. 2µm < Ø < 10µm

3-e) Exemple 5.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0500
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0125
COSBIOL	Squalane	0.500
CHLORURE DE BENZALKONIUM	benzalkonium chloride	0,100
PEMULEN TR1	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0.500
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

3-f) Exemple 6.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0500
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0125
COSBIOL	Squalane	0.500
NIPASOL	Propylparaben	0.050
NIPAGIN M	Methylparaben	0.100
PEMULEN TR2	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0.300
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

3-g) Exemple 7.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0500
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0125
NIPASOL	Propylparaben	0.050
NIPAGIN M	Methylparaben	0.100
PEMULEN TR2	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0.500
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

3-h) Exemple 8.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,100
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,025
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,100
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À TO	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE	Présence de particules. 2µm < Ø < 10µm

SUIVI DE STABILITE		1Mois	2Mois	3Mois	9Mois
Stabilité chimique	Dosage % initial				
	TA	NR*	100,80	101,00	99,90
	40°C	NR*	98,30	102,10	NR*

*NR = Non réalisé

Cet exemple montre que la composition décrite est stable chimiquement au moins 3 mois à température ambiante et 40°C et 9 mois à température ambiante.

3-i) Exemple 9.

DENOMINATION COMMERCIALE	DENOMINATION INCI	%
Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique	3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid	0,0500
Aerosil® R972	Silica Dimethyl Silylate	0,0125
ACIDE BENZOIQUE	Benzoic acid	0,100
SORBATE DE POTASSIUM	Potassium Sorbate	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrylamide, AMPS Copolymer Dispersion 40%/ Isohexadecane / Polysorbate 80	3,000
EAU PURIFIEE	Purified water	QSP 100.000

CARACTERISATION À T0	ASPECT MACROSCOPIQUE	Crème Blanche, lisse, brillante
	ASPECT MICROSCOPIQUE	Présence de particules. 2µm < ø < 10µm

4- Exemple 10 : Etudes *in vitro* de pénétration cutanée sur peau humaine:

5 Ces études permettent de caractériser les formulations de l'invention en déterminant *in vitro* la pénétration du principe actif de la classe des rétinoïdes dans les différents compartiments de la peau. Elles permettent également d'établir une classification des formulations de l'invention selon qu'elles pourront promouvoir ou limiter la pénétration du principe actif, ou cibler un compartiment particulier de la peau. La capacité d'une formulation à faire pénétrer un composé constitue une des caractéristiques clés en vue d'une application topique, pour laquelle la peau constitue une barrière majeure.

10 Les études de pénétration cutanée réalisées sur les formulations de l'invention contenant un principe actif de la classe des rétinoïdes ont été réalisées *in vitro* sur de la peau humaine abdominale entière après excision, cette peau étant montée sur une cellule de Franz.

Après application topique d'une quantité donnée de la formulation à la surface de la peau, la pénétration du principe actif est mesurée 16h après application.

15 La quantité de principe actif de la classe des rétinoïdes est mesurée dans les différents compartiments de la peau : stratum corneum, épiderme, derme et également dans le liquide récepteur.

A titre d'exemple, la pénétration du principe actif des formulations des exemples 2 et 9 a été évaluée, et le détail de ces études de pénétration est donné dans le tableau ci-dessous.

20 Les formulations évaluées sont les gels dispersés de l'exemple 2, contenant 100µg/g d'acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique, et de l'exemple 9, contenant 500µg/g de ce même principe actif.

Peau : 3 donneurs, 2 échantillons par donneur	
Source	Peau humaine abdominale entière
Epaisseur	1.00-1.93mm
Age	40-51 ans.
Cellules de Franz	2 cm ²
Volume liquide récepteur	3ML de PBS contenant 0,02% de Tween 20
Fonction barrière	Évaluée par détermination de la Perte Insensible en Eau, acceptable sauf contre- indication

Formulations

Gel de référence contenant 100µg/g composé A* (voir composition ci-dessous**)	Gel contenant 100µg/g composé A* dispersé (exemple 2)
Gel contenant 500µg/g de composé A* dispersé (exemple 9)	

Application

Application	~2mg/cm ²
Quantité d'actif appliqué	150~1500ng/cm ² (selon les doses)
Temps d'exposition	16h

Echantillons repris

Lavage compartiment donneur Kleenex (permettant de retirer le surplus de produit) 1 ^{er} strip	} "Excès" / Dose non absorbée	} Pénétration totale	} Balance des masses
Stratum corneum (2-15 strips max) Epiderme Derme			
Liquide Récepteur	} Dose absorbée		

* Composé A = acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique

** Composition du gel de référence = Propylène Glycol (30,00%); Ethanol 95-96% (67,99%); Klucel HF Pharma (2,00%); composé A (0,01%)

5

La bioanalyse a été réalisée par spectrométrie de masse en tandem par ionisation electrospray positive, et en utilisant un appareil Xevo (Waters).

Les conditions techniques sont données dans le tableau ci-dessous.

Colonne LC	Hypersil gold 50*2.1mm (UPLC)						
Phase Mobile	Phase A : ACN + 0.1% Formic Acid Phase B : H ₂ O + 0.1% Formic acid						
Lavage aiguille	ACN						
Lavage septum	ACN/H ₂ O (50:50)						
Gradient	Temps (min)	débit	%A	%B	Courbe		
	1. Initial	0.700	15.0	85.0	0		
	2. 2.5	0.700	90.0	10.0	6		
	3. 3.20	0.700	90.0	10.0	6		
4. 3.25	0.700	15.0	85.0	6			
Detection MS/MS	ESI+ MRM (Electrospray Positif)						
	Canal Réaction	Dwell (secs)	Voltage (cône)	Col. Energy	Tr (min)	Composé	
	1: 460.26 > 318.20	0.100	50.0	40.0	1.58	Composé A	
1: 464.06 > 372.10	0.100	55.0	40.0	1.58	Standard Interne Deutééré		
Volume Injection	5µL						
Temps de run	4 minutes						

5 La limite de quantification pour le composé A est de 0.5ng/mL. Les conditions de LC/MS/MS mises au point ont permis de détecter jusqu'à 0,1% de la dose appliquée dans chacun des compartiments (dose non absorbée, stratum, épiderme, derme et liquide récepteur). La justesse, la précision et la répétabilité de la méthode ont été vérifiées dans chacune des matrices, et ont permis de valider la méthode de bio analyse.

10 Dans ce type d'étude « point unique », les paramètres retenus sont :

- a. Le profil de distribution dans les différents compartiments (données qualitatives)
- b. La pénétration dans le compartiment épiderme + derme (données numériques)

a. Profil de distribution dans les différents compartiments : voir Figure 5

La distribution entre les différents compartiments est du même type pour les 3 formules évaluées :
5 accumulation dans le stratum corneum, taux de pénétration plus faible dans l'épiderme, et
pénétration très faible dans le derme. Le composé A n'est pas détecté dans le liquide récepteur. La
pénétration du composé A à partir d'un gel dispersé est plus faible à dose équivalente que le gel de
référence. Lorsqu'on augmente la concentration du composé A dispersé à 500µg/g dans le gel, les
10 niveaux de pénétration tendent à être similaires à ceux obtenus après application du gel de
référence. La dispersion du composé A dans un gel permet donc de minimiser le taux de pénétration.

b. Valeurs de pénétration dans le compartiment épiderme + derme :

Les valeurs de pénétration pour le gel contenant 100µg/g (0.01%) de composé A dispersé est environ
15 de 0.60ng/cm².

La pénétration du composé A après application du gel dispersé contenant 500µg/g (0,05%) est
environ de 3.45ng/cm².

Cette étude montre que pour une composition pharmaceutique sous forme d'une suspension
homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une
20 quantité efficace de silice hydrophobe, la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et
le derme 16 heures après application topique représente entre 0.1% et 0.8% de la quantité appliquée
et préférentiellement entre 0,2% et 0,4% de la quantité appliquée.

25 **5- Exemple 11: Etude de tolérance cutanée chez le mini porc**

Méthodologie :

4 males et 4 femelles mini porcs Göttingen® âgés de 4 mois environ sont inclus dans chaque étude.
Chaque animal est traité quotidiennement sur les flancs (7 jour/ 7 pendant 4 semaines consécutives)
30 par application d'environ 17.8 mg / cm² de formulation sur une zone délimitée. Après application, Les
zones traitées sont protégées jusqu'à évaluation des réactions cutanées environ 6 heures après
traitement, selon l'échelle de Draize décrite dans le texte réglementaire "OCDE Guideline No. 404.
Acute dermal irritation/corrosion".

formation d'érythème et escarres	
Pas d'érythème	0
Erythème très léger (à peine perceptible)	1
Erythème bien défini	2
Erythème modéré à grave	3
Erythème grave (rouge violacé) à formation d'escarre empêchant la cotation de l'érythème	4

Formation d'Œdème	
Pas d'Œdème	0
Œdème très léger (à peine perceptible)	1
Œdème léger (pourtour de la zone œdémateuse bien délimité par une enflure nette)	2
Œdème modéré (enflure d'environ 1 mm)	3
Œdème grave (enflure de plus de 1 mm s'étendant au-delà de l'aire exposée)	4

Pour chaque formulation, un index d'irritation quotidien (Mean Daily Index ou DI), un index d'irritation hebdomadaire (Mean Weekly Index ou WI) et un index d'irritation cumulé (Mean Cumulative Irritancy Index ou MCI) sont calculés.

Les formulations sont classées selon leur score d'irritation de la façon suivante :

Index hebdomadaire (WI) ou Index cumulé (MCI)	
0	Non- irritant
$0.5 \geq WI$ ou $MCI > 0$	Pratiquement pas irritant
$2 \geq WI$ ou $MCI > 0.5$	Peu irritant
$5 \geq WI$ ou $MCI > 2$	Irritant
$8 \geq WI$ ou $MCI > 5$	Trés irritant

Résultats :

1. Tolérance de la formule de l'exemple 1 : voir Figure 6

5

Dénomination Formulation	Index hebdomadaire (WI)				Index cumulé (MCI)
	W1	W2	W3	W4	
Zorac® gel 0.05% (Tazarotene 0,05%)	0.30	1.52	2.95	3.09	1.96
Gel de référence contenant 100µg/g de composé A* (voir composition ci-dessous**)	0.05	0.77	2.14	2.29	1.31
Exemple 1 contenant 100µg/g de composé A*	0.00	0.09	0.45	0.63	0.29

*Composé A = Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxyethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl [1 ,1';3',1''] terphenyl-4-carboxylique.

** Composition du gel de référence = Propylène Glycol (30,00%); Ethanol 95-96% (67,99%); Klucel HF Pharma (2,00%); composé A (0,01%)

10

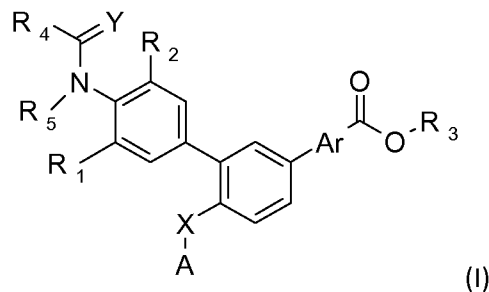
Conclusion :

L'exemple 1 est classé «pratiquement pas irritant» et montre une meilleure tolérance que le gel de référence à la même concentration et que Zorac® gel 0.05%.

15

Revendications

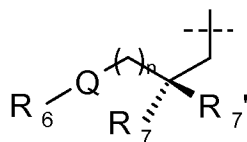
- 5 1. Composition pharmaceutique comprenant
- a) un principe actif de la classe des rétinoïdes,
 - b) au moins un agent gélifiant,
 - c) au moins une silice hydrophobe, et
 - d) de l'eau.
- 10
2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif de la classe des rétinoïdes se trouve sous forme dispersée.
3. Composition selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisée en ce que le rétinoïde est
- 15 choisi parmi un des composés représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- 20 - R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical - CF_3 ;
- R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome de chlore ;
- R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone et de
- 25 préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement méthoxy, ou encore un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, contenant une fonction éther ;
- R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;
- R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ;

- ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec la liaison -N-C(=Y)- un cycle de type pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidine ou piperidinone ;
- Y représente deux atomes d'hydrogène ou un hétéroatome comme l'oxygène, le soufre ;
- Ar représente un cycle 1,4-phényl, 2,5-pyridyl, 5,2-pyridyl ou 2,5-thiophényl ;
- 5 - X représente un atome d'oxygène éventuellement substitué par une chaîne alkyl ou alkylamine ou une liaison simple C-C;
- A représente un atome d'hydrogène ou la formule suivante :



10 dans laquelle,

- Q est un atome d'oxygène ou la liaison -NH- ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, un radical -C(O)CH₃ ou -C(O)CH₂CH₃ ;
- 15 ▪ R₇ et R_{7'} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, à la condition que R₇ et R_{7'} ne soient pas simultanément un groupement hydroxyle ;
- n vaut 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

20

et les sels des composés de formule (I) lorsque R₃ représente un atome d'hydrogène ainsi que les isomères géométriques desdits composés de formule (I).

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le rétinoïde est l'acide
25 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']-terphenyl-4-carboxylique.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que la silice hydrophobe est choisie dans la liste comprenant les silices Aérosil® R972, R974, R104, R106, R202, R805, R812, R812S, R816, R7200, R8200, R9200 et R711, les silices pyrogéniques hydrophobes HDK 13L et
30 H2000 et leurs mélanges.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que l'agent gélifiant est choisi parmi les polymères d'origine végétale, les gommages, les pectines, la cellulose et ses dérivés, les polymères d'origine microbiologiques tel que la gomme xanthane, et les polymères gélifiants d'origine synthétique,
- 5 et de préférence dans la liste comprenant :
- les « Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer » vendus sous le nom de Pemulen TR-1 ou Pemulen TR-2,
 - les gélifiants de la famille des polyacrylamides comme le mélange Sodium acrylamide/acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadécane / polysorbate 80 vendu
 - 10 sous le nom de Simulgel 600PHA,
 - le mélange polyacrylamide/isoparaffine C13-14/laureth-7 vendu sous le nom de Sepigel 305,
 - les carbomères vendus sous le nom d'Ultrez 20®, d'Ultrez 10®, de Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD2020NF®, de carbopol 981 ou encore carbopol 980,
 - les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que le
 - 15 Xantural 180®, la gellan gum vendu sous le nom de Kelcogel, la gomme guar, la cellulose et ses dérivés tel que la microcristalline cellulose et carboxyméthyl cellulose de sodium vendue sous le nom d'Avicel CL-611, l'hydroxypropylméthylcellulose en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4M premium ou l'hydroxyéthylcellulose , en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250®, la sodium
 - 20 carboxyméthylcellulose en particulier la Blanose cellulose gum 7F,
 - la famille des aluminium magnésium silicates tel que le Veegum K,
 - la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44,
 - la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le
 - 25 nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges,
 - la famille des carraghénanes en particulier réparties sous quatre grandes familles : κ , λ , β , ω tel que les Viscarin® et les Gelcarin®, et
 - leurs mélanges.
- 30 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que qu'elle comprend en outre au moins un agent conservateur.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent conservateur est choisi dans la liste comprenant le méthyl parabène le propyl parabène, le chlorure de benzalkonium, le

phenoxyethanol, l'alcool benzylique, le sorbate de potassium, l'acide benzoïque, le 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol, la chlorhexidine, le chlorocrésol et ses dérivés, l'alcool éthylique et la diazolidinylurée.

- 5 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8 pour son utilisation en tant que médicament.
10. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant les étapes suivantes :
- 10 a) ajout de 20% à 80% en poids de la totalité de l'agent gélifiant dans la quantité totale d'eau,
b) pré-mélange à l'état solide du principe actif de la classe des rétinoïdes avec au moins une silice hydrophobe,
c) ajout à température ambiante et sous homogénéisation du pré-mélange obtenu à l'étape b) au gel liquide obtenu à l'étape a), et
15 d) addition sous homogénéisation de la quantité restante d'agent gélifiant sur le milieu obtenu à l'étape c).
11. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que un non solvant lipophile du principe actif de la classe des rétinoïdes est ajouté à l'étape b).
- 20 12. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 9 pour son utilisation dans le traitement de pathologies dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation ou sur la prolifération cellulaire.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation dans le traitement de
25 pathologies dermatologiques du groupe comprenant :
- 1) les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;
- 30 2) les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 3) les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit

cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique et les différentes formes d'eczéma;

- 4) les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;
 - 5) Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes , le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides,;
 - 6) les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;
 - 7) les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
 - 8) les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,
 - 9) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,
 - 10) les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo ;
 - 11) les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tek que le lymphome T .
14. composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une quantité efficace de silice hydrophobe, composition dans laquelle la quantité de principe actif ayant pénétré dans l'épiderme et le derme 16 heures après application topique représente entre 0,1% et 0,8% en poids de la dose appliquée et préférentiellement entre 0,2% et 0,4% en poids de la quantité appliquée.
15. Composition pharmaceutique sous forme d'une suspension homogène d'un principe actif de la classe des rétinoïdes dans un gel aqueux comprenant une quantité efficace de silice hydrophobe, composition pour laquelle l'index cumulé d'irritation est inférieur à 1,5 et préférentiellement inférieur à 0,5.

1/5

Figure 1

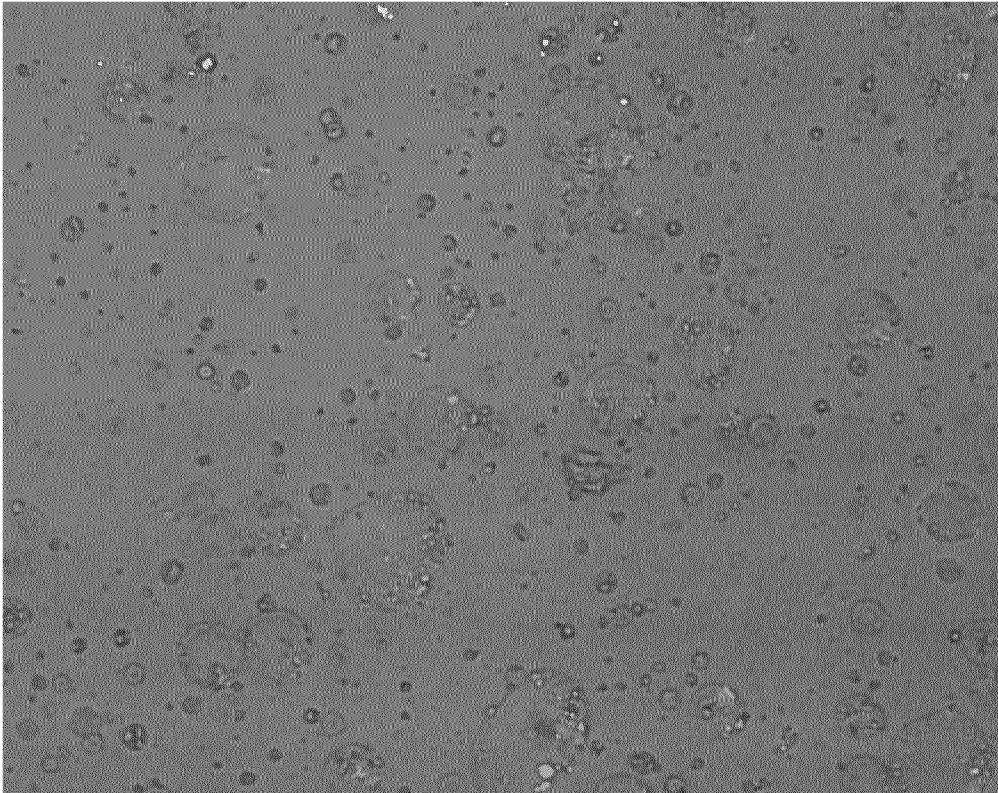


Figure 2

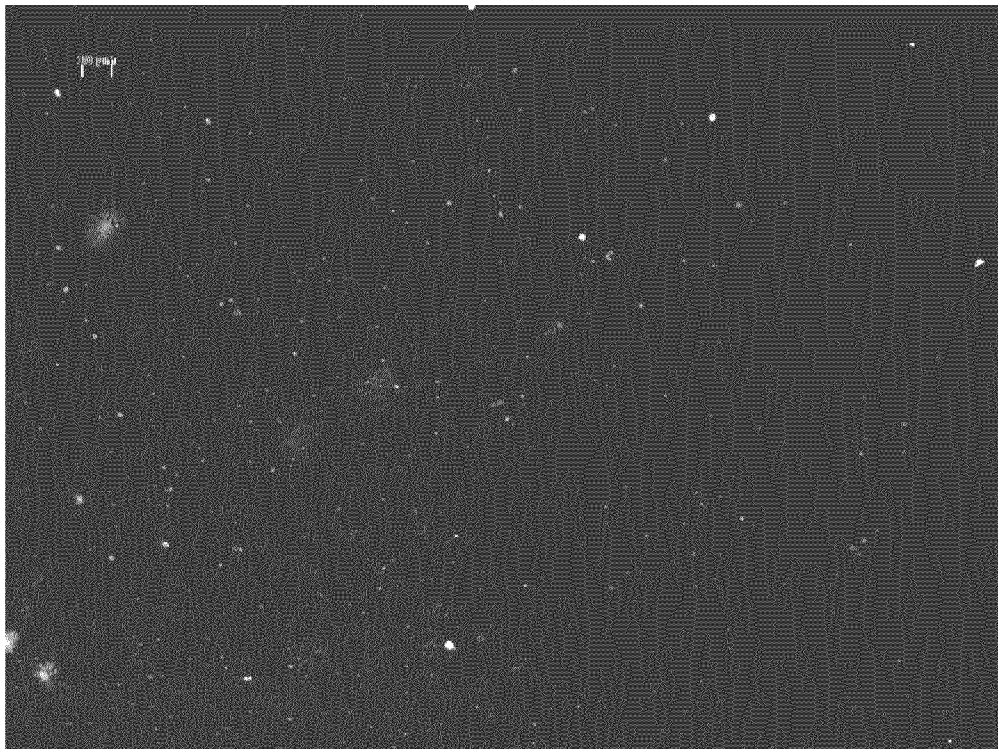


Figure 3

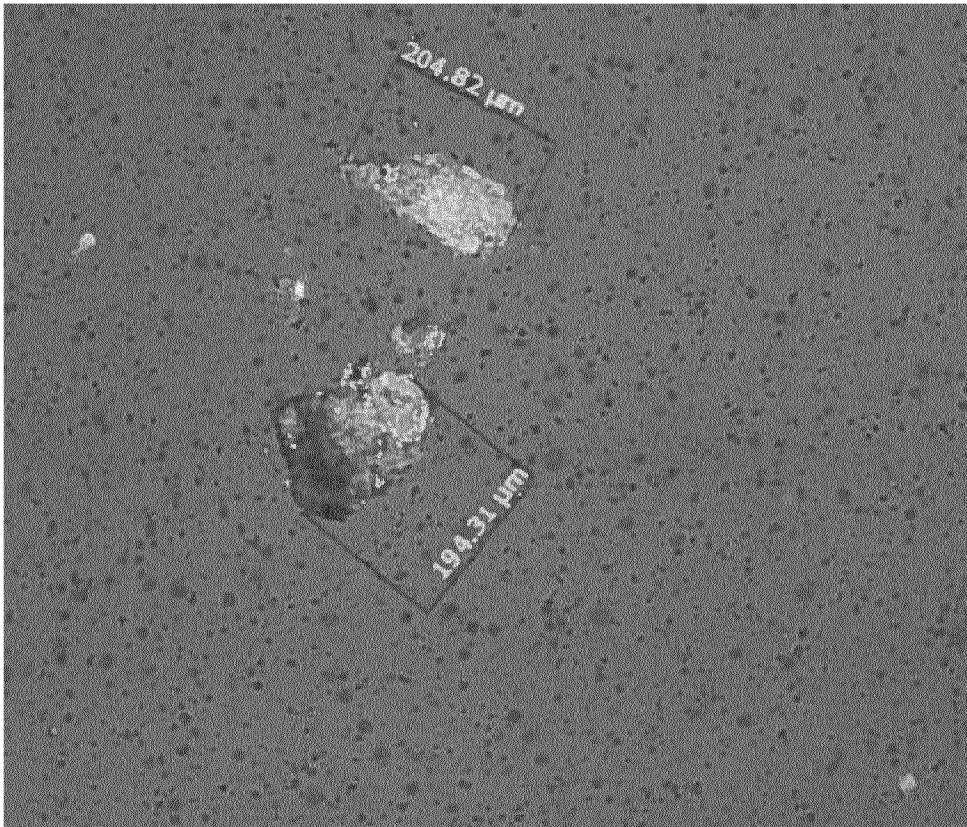


Figure 4

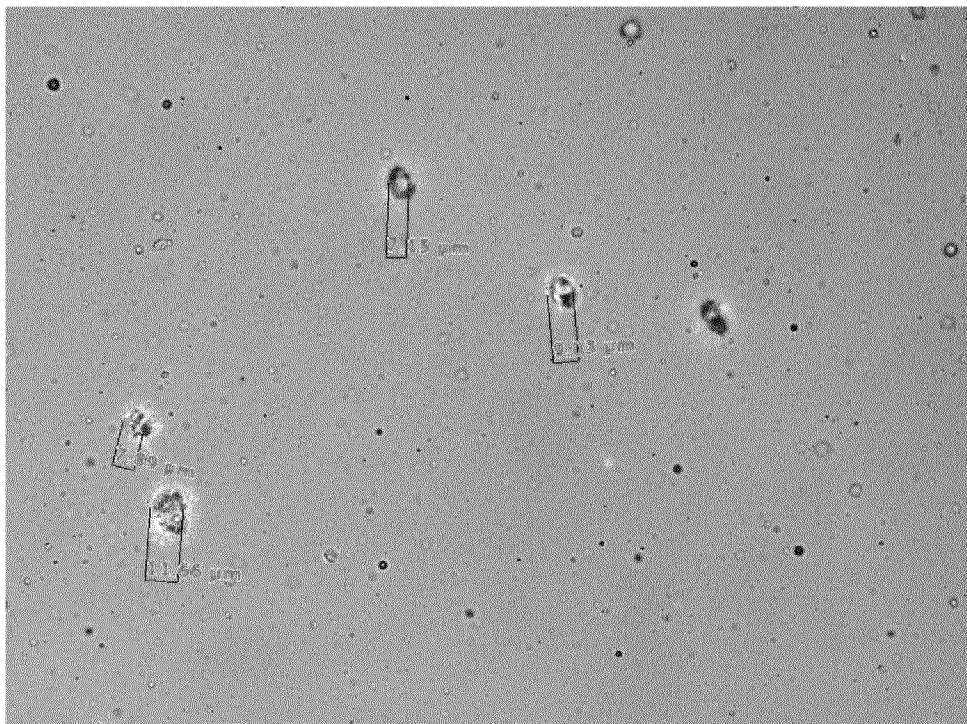


Figure 5

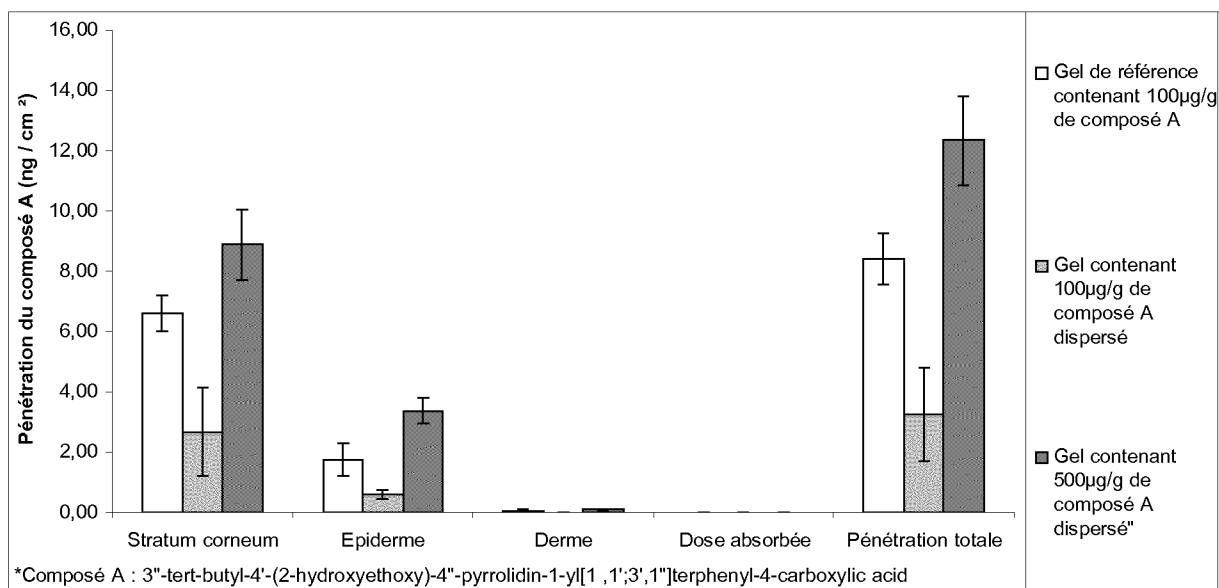
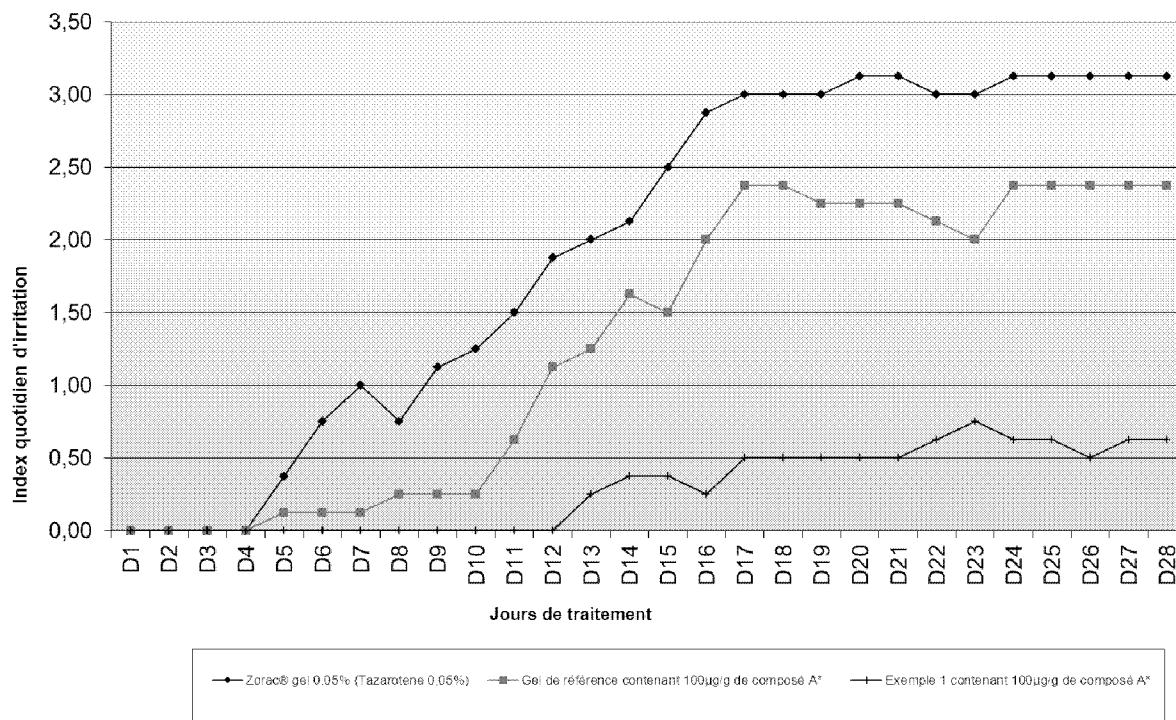


Figure 6

Tolérance de la formule de l'exemple 1



*Composé A = Acide 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1';3',1'']terphenyl-4-carboxylique.

Figure 7

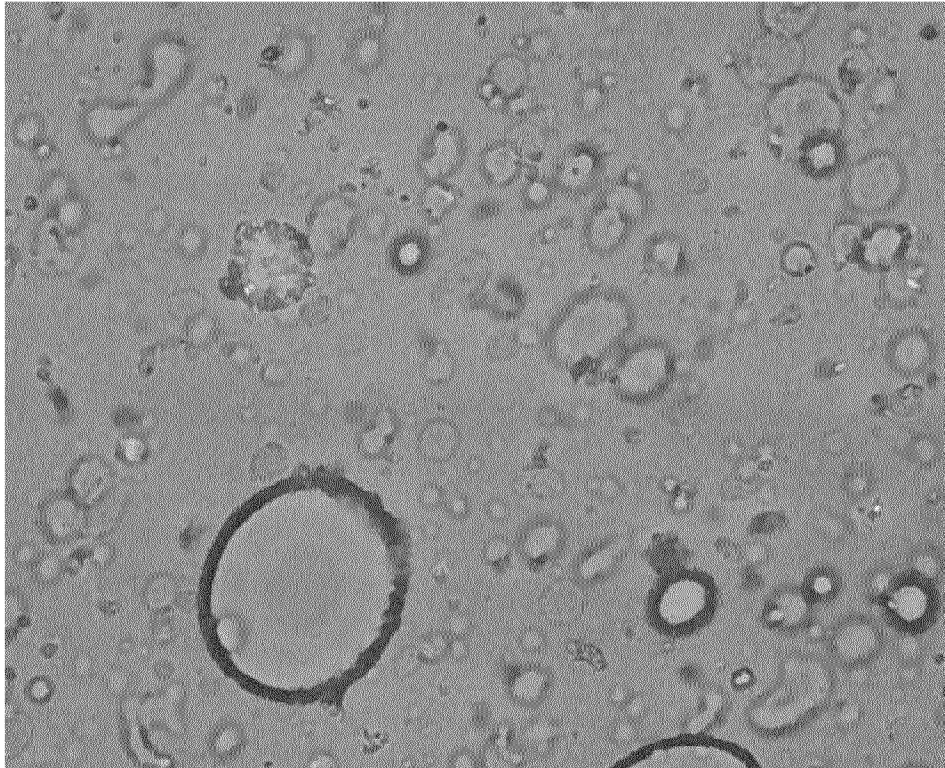


Figure 8

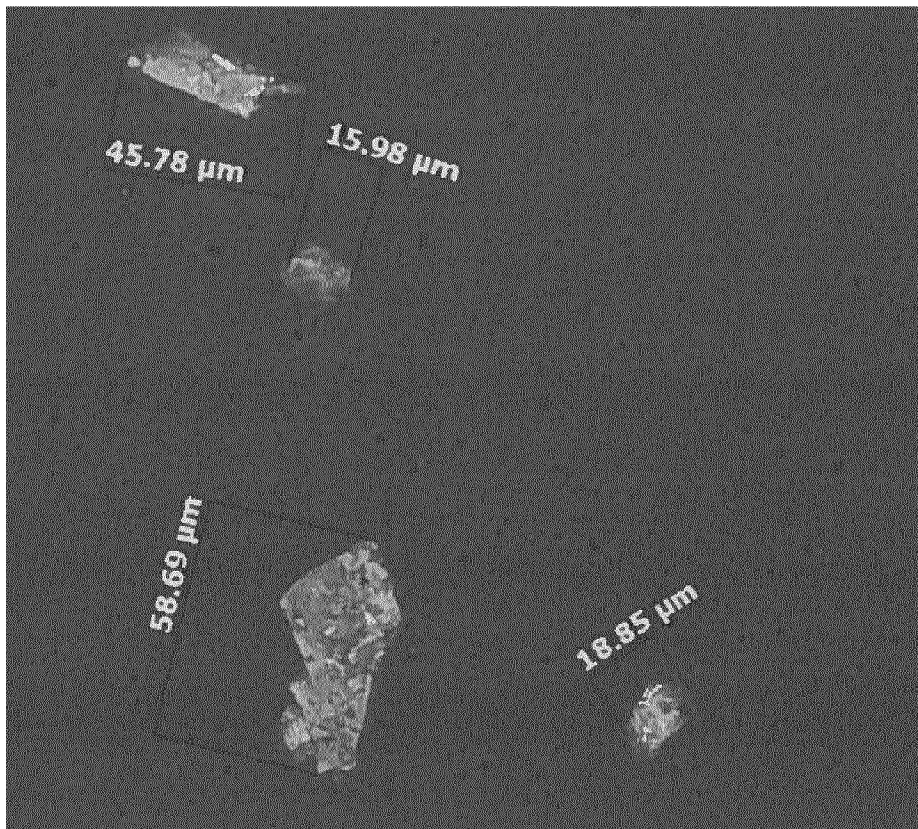


Figure 9

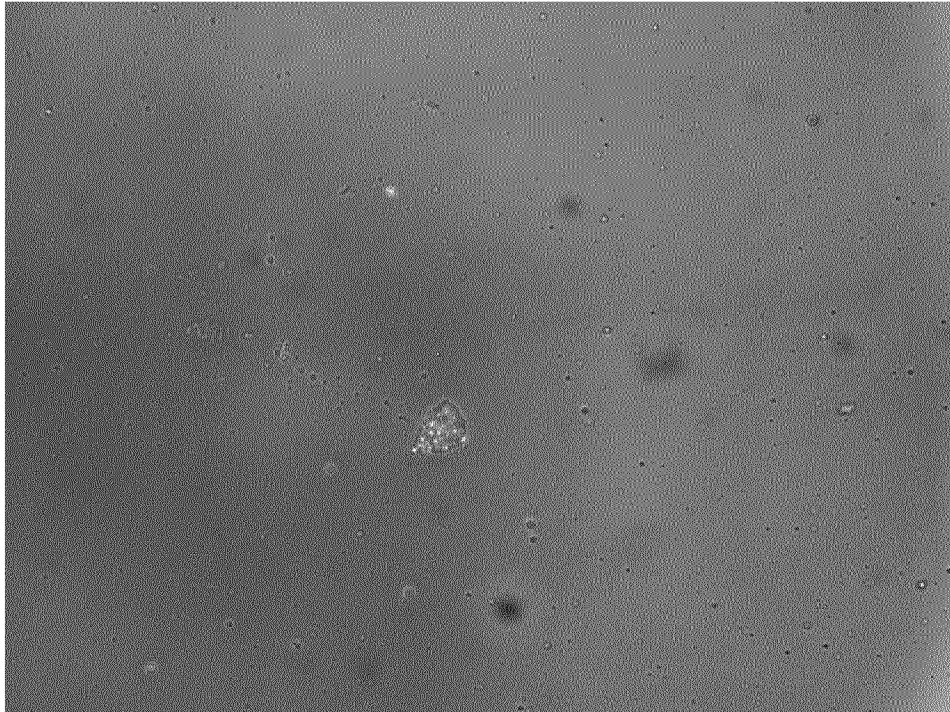
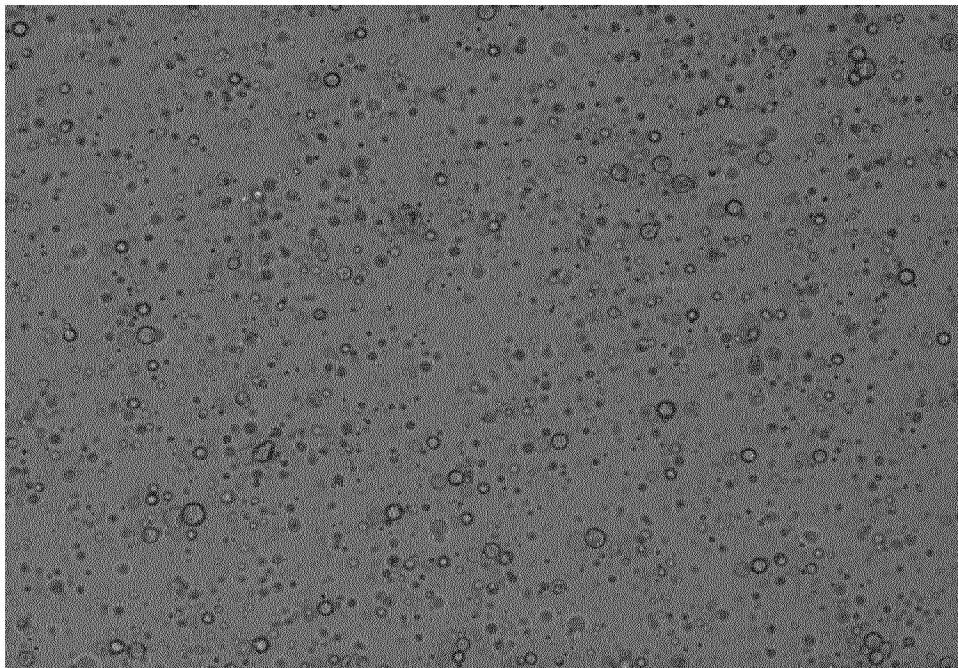


Figure 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/061185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/40 A61P17/02 A61P17/10 A61P17/12 A61P17/16
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 199 46 184 A1 (JENNING VOLKHARD [DE]) 29 March 2001 (2001-03-29) page 5; example 1	1-14
A	----- WO 2006/066978 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; BIADATTI THIBAUD [FR]; DUMAIS LAURENCE [FR];) 29 June 2006 (2006-06-29) page 80; example f -----	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 27 June 2013

Date of mailing of the international search report
 12/07/2013

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
 Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19946184	A1	29-03-2001	NONE

WO 2006066978	A1	29-06-2006	AU 2005318292 A1 29-06-2006
		BR PI0517500 A	07-10-2008
		CA 2590246 A1	29-06-2006
		EP 1831149 A1	12-09-2007
		JP 2008525364 A	17-07-2008
		KR 20070087626 A	28-08-2007
		WO 2006066978 A1	29-06-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061185

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/40 A61P17/02 A61P17/10 A61P17/12 A61P17/16 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 199 46 184 A1 (JENNING VOLKHARD [DE]) 29 mars 2001 (2001-03-29) page 5; exemple 1 -----	1-14
A	WO 2006/066978 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; BIADATTI THIBAUD [FR]; DUMAIS LAURENCE [FR];) 29 juin 2006 (2006-06-29) page 80; exemple f -----	1-14
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 27 juin 2013	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 12/07/2013	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Trifilieff-Riolo, S	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/061185

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 19946184	A1	29-03-2001	AUCUN	

WO 2006066978	A1	29-06-2006	AU 2005318292 A1	29-06-2006
			BR PI0517500 A	07-10-2008
			CA 2590246 A1	29-06-2006
			EP 1831149 A1	12-09-2007
			JP 2008525364 A	17-07-2008
			KR 20070087626 A	28-08-2007
			WO 2006066978 A1	29-06-2006
